Aus dem chemischen Institute der Universität Breslau

Acetylierungen in der Harnsäure-Reihe und neue Umsetzungen der Kaffolide

---

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde
bei der Philosophischen Fakultät
der Schlesischen Friedrich Wilhelms-Universität zu Breslau

vorgelegt von
LOTTE LOEWE

Promotion: 3. Dezember 1927

Breslau 1927.

Gedruckt mit Genehmigung der Philosophischen Fakultät der Schlesischen Friedrich Wilhelms-Universität zu Breslau.

Rigorosum: 9. November 1927.

Referent: Prof. Dr. Heinrich Biltz.

I. Acetylierungen von Harnsäureglykolen und ihren Äthern.

Gelegentliche Versuche der Acetylierung von Harnsäureglykolen hatten zu Beobachtungen geführt, die es wünschenswert erscheinen ließen, die sich dabei vollziehenden Reaktionen näher zu studieren, und die Reaktionsprodukte aufzuklären. Das Harnsäureglykol[1]) selbst gibt bei kurzer Acetylierungsdauer *spiro*-5-5-Dihydantoin, bei längerer Einwirkung Diacetyl-*spiro*-5-5-dihydantoin. Fand diese Umsetzung auch bei substituierten Harnsäureglykolen statt, so wäre damit ein neuer Weg zur Darstellung von *spiro*-5-5-Dihydantoin-Derivaten gegeben. Dies hat sich jedoch in keinem Falle mit Sicherheit erweisen lassen, wie die im Folgenden zu beschreibenden Versuche zeigen werden. Bemerkt sei, daß schon Klemm[2]) bei Einwirkung von Essigsäureanhydrid auf 7-9-Dimethyl-harnsäureglykol eine Monoacetyl-Verbindung fand; alle anderen Glykole hatten bei ihrer Acetylierung nur Schmieren ergeben. Bei meinen Versuchen ergab sich, daß die Acetylierungsdauer eine große Rolle spielt; und erst Untersuchungsreihen, bei denen die Zeiten systematisch variiert wurden, haben die Möglichkeiten gezeigt, nach denen man die oft nebeneinander entstehenden Stoffe trennen und fassen konnte.

Das 7-9-Dimethyl-harnsäureglykol gibt bei sehr kurzem Erhitzen mit Essigsäureanhydrid die erwähnte Monoacetyl-Verbindung[2]) (I), bei längerer Einwirkung aber eine neue Diacetyl-Verbindung (II). Eine Umlagerung zum entsprechenden *spiro*-5-5-Dihydantoin konnte nicht erzwungen werden.

Bei dem 7-9-Diäthyl-harnsäureglykole war keine Monoacetyl-Verbindung zu fassen. Die Acetylierung führte gleich zu einem Diacetyl-7-9-diäthyl-harnsäureglykole (III).

Die Acetylierung des 9-Methyl-harnsäureglykols erwies sich als außerordentlich schwierig. Der früher einmal beobachtete Stoff vom Schmp. 270°, der den Anstoß zur neuen Untersuchung gegeben hatte, wurde von mir nicht erhalten. Dafür konnte aus den Schmieren ein Stoff herausgearbeitet werden, dessen Analyse auf ein Diacetyl-3-methyl-*spiro*-5-5-dihydantoin[3]) (IV) stimmt. Seine Verseifung mit salzsäurehaltigem Alkohol führt zu einem Produkt, dessen Analysen auf das gesuchte Monomethyl-*spiro*-5-5-dihydantoin (V) hinweisen; gestützt wird diese Formel durch die glatte Methylierbarkeit zu Tetramethyl-*spiro*-5-5-dihydantoin, während die Löslichkeitsverhältnisse Bedenken erwecken. Die Verseifung mit konz. wäßrigem Ammoniak führt aber zu einem anderen Stoffe, auf dessen

[1]) H. Biltz und W. Klemm, A. **448**, 149—153 [1926].

[2]) Dissertat. W. Klemm, S. 79ff. (Breslau 1924).

[3]) Über die Formulierung mit Acetyl am Sauerstoff vergl. H. Biltz und W. Klemm, A. **448**, 151 [1926].

Konstitution die Analysen keinen Schluß erlauben. Da inzwischen ein neuer Weg zur Darstellung des unbekannten Monomethyl-*spiro*-5-5-dihydantoins als möglich auftauchte, wurden diese Versuche vorläufig abgebrochen.

Bei der Acetylierung des 3-7-Dimethyl-harnsäureglykols ist die Einwirkungsdauer des Essigsäureanhydrids von großer Bedeutung. Ein Monoacetyl-Derivat läßt sich selbst unter den mildesten Bedingungen nicht herstellen. Das 3-7-Dimethyl-diacetyl-harnsäureglykol (VI) entsteht, wenn man 4 Minuten bis zu 2 Stunden mit Essigsäureanhydrid kocht. Bei 4—8-stündigem Acetylieren entsteht kein höher acetyliertes Produkt, sondern unter Abbau ein 1-Methyl-3-7-diacetyl-5-acetoxy-hydantoylamid (VII). Das Diacetat des Glykols läßt sich zum Ausgangstoffe verseifen. Ammoniakalischer Alkohol wirkt aber nicht nur verseifend, sondern verestert zu gleicher Zeit das Hydroxyl in Stellung 5 zum entsprechenden Alkoxyäther, ein neuer schöner Beweis für die Bildungsfreudigkeit dieser Halbäther.

Acetylierung von 3-7-Dimethyl-harnsäureglykoläthern.

Aus der Tatsache, daß bei der Acetylierung von Harnsäureglykolen nicht mehr als 2 Acetyle eintreten, konnte man schließen, daß nicht die Wasserstoffatome am Stickstoff, sondern die Hydroxyle in Stellung 4 und 5 mit dem Essigsäureanhydrid in Reaktion treten. Um diese Annahme zu stützen, wurde die Acetylierung der Voll- und Halbäther des 3-7-Dimethyl-harnsäureglykols studiert, die gut charakterisierte und säurebeständige Verbindungen sind. Tatsächlich ließ sich der Volläther selbst bei 2-stündigem Kochen in Essigsäureanhydrid nicht acetylieren. Die Halbäther geben die erwarteten Monoacetyl-Verbindungen, von denen die 3-7-Dimethyl-4-acetoxy-5-äthoxy-4-5-dihydroharnsäure[4]) bereits bekannt, die entsprechende 3-7-Dimethyl-4-acetoxy-5-methoxy-4-5-dihydroharnsäure (VIII) neu ist. Bei längerem Erhitzen tritt wie bei den Glykolen Abbau ein. Statt der erwarteten Monoacetyl-Verbindungen der entsprechenden Hydantoylamid-Derivate, die bekannt sind, nämlich: 1-Methyl-5-methoxy-3-acetyl-hydantoylamid[5]) und 1-Methyl-5-äthoxy-3-acetyl-hydantoylamid[6]), waren 1-Methyl-5-methoxy-3-7-diacetyl-hydantoylamid (IX) und 1-Methyl-5-äthoxy-3-7-diacetyl-hydantoylamid (X) entstanden. Diese lassen sich glatt zu 1-Methyl-5-methoxy-hydantoylamid[7]) und 1-Methyl-5-äthoxy-hydantoylamid[7]) verseifen.

Der Bildungsmechanismus dieser Stoffe und des vorher genannten acetylierten Abbauproduktes des 3-7-Dimethyl-harnsäureglykols besteht darin, daß ein Kaffolidabbau stattfindet, bei dem Methylamin und CO in Stellung 2 und 3 — unter Eintritt von Acetyl in 1 und 9 und wenn möglich an den Sauerstoff in 5 — abgespalten wird, alles in der Harnsäure-Zählung.

Acetylierung von 1-9-Dimethyl-*spiro*-5-5-dihydantoin.

Im Anschluß an die Acetylierungsversuche mit Glykolen und ihren Äthern sei noch über die Acetylierung des 1-9-Dimethyl-*spiro*-5-5-dihydantoins

[4]) H. Biltz und P. Damm, A. **406**, 49 [1914].
[5]) H. Biltz und P. Damm, A. **406**, 94 [1914].
[6]) H. Biltz und F. Lachmann, Journ. prakt. Chem. **113**, 330 [1926].
[7]) H. Biltz und P. Damm, A. **406**, 90ff. [1914].

berichtet. Wie bei dem isomeren 3-7-Dimethyl-*spiro*-5-5-dihydantoin[8]) hatte man ein Diacetylprodukt erwartet. Tatsächlich ist aber nur eine Monoacetyl-Verbindung (XI) zu erhalten, was bei dem symmetrischen Bau des Ausgangstoffes überrascht, um so mehr als die Wasserstoffatome in 3 und 7 erfahrungsgemäß leicht reagieren.

Das Hauptergebnis dieser Versuchsreihe läßt sich folgendermaßen zusammenfassen: Die erwartete Umlagerung der Harnsäureglykole in *spiro*-5-5-Dihydantoin-Derivate fand vielleicht beim 9-Methyl-harnsäureglykol, sonst aber nicht statt. Die Acetylierung der Glykole erfolgt bei kurzer Einwirkungsdauer an einer Hydroxylgruppe oder an beiden, keinesfalls aber am Stickstoff. Darin unterscheidet sie sich grundsätzlich von der Acetylierung anderer Harnsäurederivate, z. B. der später zu beschreibenden Acetylierung der Kaffolide, die alle leicht am Stickstoff acetylierbar sind. Bei längerer Einwirkungsdauer tritt beim 3-7-Dimethyl-harnsäureglykol und seinen Halbäthern Kaffolidabbau ein.

II. Umsetzungen von Kaffoliden.

Das bei den mitgeteilten Versuchen benutzte 3-7-Dimethyl-harnsäureglykol wurde durch möglichst schnelle Oxydation von Theobromin mit Kaliumchlorat und Salzsäure in 30% Ausbeute erhalten. Bei diesen Arbeiten wurde ein neuer Weg zur Darstellung von Isoapokaffein[9]) gefunden, der zur Zeit der vorteilhafteste ist. Zu diesem Zwecke wird das Theobromin sehr langsam oxydiert. Dabei entsteht neben nur wenig Glykol Methylalloxan und Methylharnstoff in gleichen Mengen. Dies sind aber die zur Synthese von Isoapokaffein[10]) notwendigen Komponenten; bei längerem Stehen der Lösung kristallisiert Isoapokaffein reichlich aus. Die Aufklärung dieser an der Stelle früher nie beobachteten Reaktion wurde dadurch erschwert, daß der Schmelzpunkt des so erhaltenen Isoapokaffeins bei 165° (k. Th.) liegt, während er früher bei 176—177° (k. Th.) gefunden worden war. Erst die Methylierung zu Allokaffein und der Abbau zur Isoapokaffursäure machte die Identität der Stoffe einwandfrei.

Das Isoapokaffein zeigt beim Kochen mit Wasser ein in Bezug auf die anderen Kaffolide abweichendes Verhalten. Diese liefern, auch bei längerer Kochdauer, Kaffursäuren. Aus Isoapokaffein entsteht bei kurzer Kochdauer[11]) zwar auch unter Abgabe von 1 Mol. CO_2 die bekannte Isoapokaffursäure; bei längerer Einwirkung wird noch ein zweites Mol CO_2 abgegeben. Diese Vorgänge wurden quantitativ verfolgt. Es ist anzunehmen, daß dabei ein Dimethylamid der Mesoxalsäure entsteht. Dieses konnte als solches nicht gefaßt, die Mesoxalsäure aber durch ihr Phenylhydrazon nachgewiesen werden.

Umsetzung des Isoapokaffeins mit Alkylaminen.

Bei der Einwirkung von Alkylaminen auf Di- oder Trimethyl-kaffolide zeigt sich wieder die auffallende Ausnahmestellung des Isoapokaffeins. Allo-

[8]) Dissertat. W. Klemm, S. 81 (Breslau 1924).
[9]) H. Biltz, B. **43**, 1630 [1910].
[10]) H. Biltz, A. **423**, 290 [1921].
[11]) H. Biltz, B. **46**, 3408 [1913].

kaffein gibt mit Methylamin nur Allokaffursäure und Dimethylharnstoff[12]). Aber aus Isoapokaffein und seinem 1-Acetyl-Derivate konnten mit alkoholischer Alkylamin-Lösung, bzw. mit konz. wäßrigem Ammoniak Derivate einer neuen Stoffklasse erhalten werden, deren z. Zt. noch nicht bekannter Grundstoff als 5-Amino-hydantoylamid aufzufassen ist. Es sind dies 3 - Methyl - 5 - methylamino - hydantoyl - methylamid (XIII), 3-Methyl-5-äthylamino-hydantoyl-methylamid (XIV), 3-Methyl-5-amino-hydantoyl-methylamid (XV) und 3-Methyl-5-amino-hydantoylamid (XVI). Diese Stoffe entstehen dadurch, daß der Alkylamin-Rest durch die beim Austritt von Kohlensäure frei werdende Bindung am Kohlenstoffatome 5 gebunden wird. Sehr interessant ist, daß das im Vergleiche zu Methylamin schwächer basische Ammoniak erst dann reagiert, wenn das Kohlenstoffatom in 5 durch ein Acetyl in 1 acidificiert ist. Bei dieser Umsetzung tritt die Aminogruppe in 5 ein, während das Acetyl in 1 und CO_2 in 8 abgespalten werden. Gleichzeitig findet in 7 ein teilweiser Ersatz von $NH(CH_3)$ durch NH_2 statt, so daß die Stoffe XV und XVI nebeneinander entstehen. Man kann also sagen: Acyl in 1 verstärkt diese Reaktionsfähigkeit, Alkyl in 1 verhindert sie; denn ebensowenig wie das Allokaffein geben auch die beiden anderen Dimethyl-kaffolide, die alle Methyl in 1 tragen, diese Reaktion nicht. Ihre Acetyl-Verbindungen versagen aus demselben Grunde.

Umsetzungen des 3-Methyl-5-methylamino-hydantoyl-methylamids.

Es schien nicht ausgeschlossen, daß 3-Methyl-5-methylamino-hydantoyl-methylamid mit Phosgen reagieren würde, indem die Wasserstoffe in 5 und 7 mit den Chloratomen als Salzsäure austreten, und Ringschluß zu einem Fünf-Ringe stattfinden konnte. Dabei wäre das gesuchte 1-3-7-Trimethyl-*spiro*-5-5-dihydantoin zu erwarten gewesen. Wie die Versuche lehrten, wirkt Phosgen wahrscheinlich zunächst mit 1 Mol in dieser Weise ein. Ein zweites Mol setzt sich aber sofort mit dem Wasserstoff in 1 um, so daß ein substituiertes *spiro*-5-5-Dihydantoin-Derivat entsteht. Ebensowenig führten Versuche, den Ringschluß mit Thiophosgen oder Chlorkohlensäureester herbeizuführen, zu Erfolgen.

3-Methyl-5-methylamino-hydantoyl-methylamid gibt ein salzsaures Salz (XX). Dieses läßt sich aber nicht mit Kaliumcyanat zu einem allantoinähnlichen Stoffe kuppeln.

Die Acetylierung mit Essigsäureanhydrid führt anscheinend zu einer Diacetyl-isoapokaffursäure (XXI), was durch Analysen belegt, durch die Verseifung aber noch nicht bewiesen werden konnte.

Schon in mehreren Fällen war eine Synthese von *spiro*-5-5-Dihydantoinen gelungen, bei der ein substituiertes 5-Oxy-hydantoylamid mit dem entsprechenden Harnstoff kondensiert worden war[13]). Zu einer ähnlichen Reaktion schienen die neuen 5-Amino-hydantoylamid-Derivate ebenfalls befähigt. Die Umsetzung von 3-Methyl-5-methylamino-hydantoyl-methylamid mit symm. Dimethylharnstoff führte aber nicht zum Ringschluß, sondern zu dem ersten Vertreter einer neuen Stoffklasse, dem 3-6-8-Trimethyl-allantoin-

[12]) H. Biltz, B. **43**, 1615 [1910].
[13]) H. Biltz, B. **44**, 296ff. [1911], H. Biltz und P. Damm, A. **406**, 97 [1914].

5-carbonsäure-methylamid (XXII). Nebenbei entstand etwas Tetramethyl-*spiro*-5-5-dihydantoin. Es ist also 1 Mol Dimethylharnstoff unter Austritt von Methylamin in 5 eingetreten und als offene Kette erhalten geblieben. Der isomere Stoff mit der offenen Harnstoffkette in 7 ist der bekannte 3-Methyl-5-methylamino-hydantoyl-7-9-dimethylharnstoff[14]). Der neue Stoff läßt sich bequemer aus Isoapokaffein selbst und symm. Dimethylharnstoff durch Zusammenschmelzen erhalten. Es entweicht dabei auch Kohlensäure. Den Beweis für seine Konstitution liefert seine glatt verlaufende Synthese aus 3-Methyl-5-methylamino-hydantoyl-methylamid und Methylisocyanat. Mit Phenylisocyanat entsteht 3-6-Dimethyl-8-phenyl-allantoin-5-carbonsäure-methylamid (XXIII). Will man für diese Stoffe statt der offenen Harnstoffkette die Konstitution einer Oxyacetylendiurein-carbonsäure[15]) annehmen, dann wären sie die ersten zuverlässigen Abkömmlinge dieser bisher hypothetischen Stoffklasse[16]), die ein Zwischenprodukt bei der Oxydation der Harnsäure zu Allantoin darstellt, nämlich z. B. das 3-6-8-Trimethyl-4-oxy-acetylendiurein-5-carbonsäure-methylamid (XXIV).

Für die offene Kette spricht aber nicht nur die eben beschriebene Synthese, sondern auch der unter Einwirkung von konz. Salzsäure erfolgende Ringschluß zu dem gesuchten 1-3-7-Trimethyl-*spiro*-5-5-dihydantoin (XXV). Dieses läßt sich glatt zu Tetramethyl-*spiro*-5-5-dihydantoin methylieren. Erwähnt sei, daß Behrend sein hypothetisches Zwischenprodukt auch schon als Allantoin-5-carbonsäure[16]) formuliert hat.

Die Kondensation von Isoapokaffein mit Harnstoff führt gleich zum Ringschluß. Es entsteht das bekannte 3-7-Dimethyl-*spiro*-5-5-dihydantoin. Das ist eine bequeme Darstellungsweise dieses sonst schwer zugänglichen Stoffes. Er läßt sich mit Diazomethan leicht zu Tetramethyl-*spiro*-5-5-dihydantoin methylieren, was früher mit Dimethylsulfat nicht gelungen war[17]).

Experimenteller Teil.

Versuche mit 7.9-Dialkyl-harnsäureglykolen.

Diacetyl-7-9-dimethyl-harnsäureglykol.

Eine Lösung von 2 g 7-9-Dimethyl-harnsäureglykol in 50 ccm Essigsäureanhydrid wurde 2 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach Abdestillieren des Acetylierungsmittels bei Unterdruck auf dem Wasserbade, wurde die dabei entstehende Schmiere in 20 ccm siedendem Essigester gelöst. Beim Abkühlen schieden sich 1.5 g eines Stoffes ab, dessen Schmelzpunkt nach Umkristallisation aus Essigester und nach Waschen mit Äther bei 165° (k. Th.) lag. Die Ausbeute an Reinprodukt betrug schließlich 1.2 g. Kristallform: rechtwinklig abgeschnittene, langgestreckte Prismen oder auch beiderseitig zugespitzte Nadeln. Leicht löslich in Wasser, Alkohol, Essigester; unlöslich in Äther.

0.1027 g Sbst.: 0.1588 g CO_2, 0.0488 g H_2O. — 0.1078 g Sbst.: 16.8 ccm N (20°, 745.3 mm, 50% KOH).

$C_{11}H_{14}O_7N_4$. Ber. C 42.04, H 4.5, N 17.8. Gef. C 42.1, H 5.3, N 17.75.

---

[14]) H. Biltz und K. Strufe, A. **404**, 160 [1914].
[15]) H. Biltz und H. Hanisch, Journ. prakt. Chem. **112**, 138 [1925].
[16]) R. Behrend, A. **333**, 144, 151 [1904].
[17]) H. Biltz und M. Bergius, A. **413**, 85 [1916].

Diacetyl-7-9-diäthyl-harnsäureglykol.

2 g 7-9-Diäthyl-harnsäureglykol[18]) wurden mit 20 ccm Essigsäureanhydrid $2^1/_2$ Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach Eindampfen bei Unterdruck wurde der Rückstand noch mehrmals mit Essigester abgeraucht und schließlich in 10 ccm Essigester aufgenommen. In der Kälte fielen, besonders nach Zusatz von etwas wasserfreiem Äther, 0.8 g Kristalle (ber. 2.5 g), die sich gut aus wenig Essigester umkristallisieren ließen. Ausbeute an reinem Stoffe: 0.5 g. Die Substanz ist leicht löslich in Alkohol, Essigester, Chloroform; schwer löslich in Wasser; unlöslich in Äther. Der Schmelzpunkt liegt bei 162° (k. Th.). Dies Präparat war zuletzt aus absol. Alkohol umkristallisiert worden. Bei mehrtägigem Aufbewahren, auch im Exsiccator, sinkt der Schmelzpunkt, z. B. auf 145° (k. Th.). Kristallform: Prismen, die gerade abgeschnitten sind.

0.1005 g Sbst.: 14.7 ccm N (18°, 751.6 mm, 23 % KOH). — 0.1196 g Sbst.: 17.3 ccm N (20°, 741.8 mm, 23 % KOH).

$C_{13}H_{18}O_7N_4$. Ber. N 16.4. Gef. N 16.6, 16.4.

Versuche mit 9-Methyl-harnsäureglykol.

Darstellung des Acetylierungsproduktes des 9-Methyl-harnsäureglykols.

Eine Lösung von 2 g 9-Methyl-harnsäureglykol[19]) in 20 ccm Essigsäureanhydrid wurde 1 Stde. gekocht. Nach Abdestillieren des Essigsäureanhydrids bei Unterdruck auf siedendem Wasserbade, wurde die braune, schmierige Masse in etwa 20 ccm heißem Essigester gelöst. Unter allmählichem Verdunsten des Lösungsmittels erstarrte alles etwa innerhalb dreier Wochen zu einem Kristallbrei. Dabei wurde die Masse täglich mit wasserfreiem Äther verrührt. Schließlich wurde sie auf Ton gebracht. Rohausbeute 0.5—1 g. Ein regelrechtes Umkristallisieren zur Reinigung des Stoffes ist nicht möglich; er ist zwar in verschiedenen Flüssigkeiten löslich, kristallisiert aber nicht wieder aus. Nur zur Analyse wurde er unter großen Verlusten schließlich aus Eisessig oder Benzol umkristallisiert und dann im Vakuum 8 Stdn. auf 100° erhitzt. Er schmilzt dann bei 164° (k. Th.) ohne Zersetzung. Zur präparativen Reinigung wäscht man die auf Ton abgepreßte Kristallmasse mit gewöhnlichem Äther. Die dann auf dem Wasserbade getrockneten Kristalle werden mit etwas Eisessig verrieben, und der Brei, in dem die Verunreinigungen zuerst in Lösung gegangen sind, schnell unter Rühren in 10-proz. Essigsäure eingegossen. Jetzt lassen sich die Kristalle gut abfiltrieren, werden mit Äther gewaschen und können zur Verseifung benutzt werden. — Der Stoff ist leicht löslich in Essigester, Alkohol, Eisessig, Benzol; schwer löslich in Wasser; unlöslich in Äther. Kristallform: unbestimmt. Die Analyse stimmt auf ein Diacetyl-monomethyl-*spiro*-5-5-dihydantoin.

0.1213 g Sbst.: 0.1898 g CO_2, 0.0423 g H_2O. — 0.1236 g Sbst.: 20.9 ccm N (19.5°, 765 mm, 50 % KOH).

$C_{10}H_{10}O_6N_4$. Ber. C 42.55, H 3.5, N 19.86. Gef. C 42.7, H 3.9, N 19.86.

Verseifung mit salzsäurehaltigem Alkohol.

1 g der Diacetyl-Verbindung wurde in 30 ccm salzsäurehaltigem, entwässertem Alkohol $^1/_2$, besser 1 Stde. am Rückflußkühler gekocht, wobei

[18]) H. Biltz, B. **43**, 1517 [1910].
[19]) H. Biltz, B. **43**, 1516 [1910].

Auflösung stattfand. Nachdem die Lösung auf dem Wasserbade zur Hälfte eingedampft war, wurde der Rest im Vakuumexsiccator über H_2SO_4 und KOH eingedunstet, was etwa 8 Tage beanspruchte. Schließlich konnten nach Versetzen mit Äther 0.5 g Rohprodukt abfiltriert und mit Äther gewaschen werden. Der Stoff kann nur aus salzsäurehaltigem Alkohol umkristallisiert werden. In Wasser, Alkohol, Methylalkohol, Eisessig und Essigsäureanhydrid löst er sich sehr leicht und wird nur als Schmiere wiedergewonnen. Er ist schwer löslich in Benzol und Chloroform und fällt auch daraus schmierig aus; unlöslich in Äther, Tetrachlorkohlenstoff und Ligroin. Die reinsten aus salzsäurehaltigem Alkohol umkristallisierten Präparate sinterten bei 225° und schmolzen ohne Zersetzung bei 235° (k. Th.) zu einer klaren Flüssigkeit. Gut ausgebildete Kristalle wurden nicht erhalten.

0.1007 g Sbst.: 0.1266 g CO_2, 0.0352 g H_2O. — 0.1030 g Sbst.: 0.1331 g CO_2. — 0.1159 g Sbst.: 0.1404 g CO_2, 0.0270 g H_2O. — 0.1084 g Sbst.: 26.35 ccm N (20°, 750.6 mm, 50% KOH).

$C_6H_6O_4N_4$. Ber. C 36.26, H 3.0, N 28.2.
Gef. „ 34.4, 35.3, 33.1, „ 3.9, 2.6, „ 27.0.

Wurden 0.6 g des eben beschriebenen Stoffes mit Diazomethan umgesetzt, so erhielt man glatt 0.3 g reines Tetramethyl-spiro-5-5-dihydantoin vom Schmp. 228° (k. Th.). Der Mischschmelzpunkt lag ebenso. Die Stickstoffbestimmung gab den berechneten Wert:

0.0745 g Sbst.: 14.9 ccm N (16°, 753.8 mm, 50% KOH).
$C_9H_{12}O_4N_4$. Ber. N 23.3. Gef. N 23.3.

Dieser Befund deutet darauf hin, daß das Verseifungsprodukt wahrscheinlich das Monomethyl-*spiro*-5-5-dihydantoin ist. 9-Methyl-harnsäureglykol läßt sich nicht methylieren[20]), was noch einmal geprüft wurde.

Verseifung mit konz. Ammoniak.

2 g des Acetylierungsproduktes des 9-Methyl-harnsäureglykols wurden in 5 ccm wäßriger konz. Ammoniaklösung gelöst, und die Lösung im Vakuumexsiccator eingedunstet. Die Schmiere wurde abwechselnd mit Äther und Methyl-äthyl-keton verrieben und immer wieder eingedunstet, wobei sich allmählich Kristalle bildeten. Auf Zusatz von etwas Wasser wurde schließlich alles fest und auf Ton getrocknet. Ausbeute: 0.5 g. Kristallform: langgestreckte Prismen mit gerader Endigung, oft auch rechteckige Blätter. Die Kristalle schmolzen bei 155° zu einer trüben Flüssigkeit, die beim Abkühlen wieder fest wurde. Bei erneutem Erhitzen sinterten sie erst bei etwa 195° und schmolzen bei 235° (k. Th.) ohne Zersetzung. Die Analyse gibt keinen Aufschluß über die Zusammensetzung.

0.1033 g Sbst.: 0.1314 g CO_2, 0.0375 g H_2O. — 0.1089 g Sbst.: 25.95 ccm N (18°, 756.2 mm, 23% KOH). — 0.1004 g Sbst.: 24.15 ccm N (19°, 752.8 mm, 23% KOH).
$C_6H_6O_4N_4$. Ber. C 36.26, H 3.0, N 28.2. Gef. C 34.7, H 4.0, N 27.3, 27.3.

Versuche mit 3.7-Dimethyl-harnsäureglykol.

Acetylierung des 3-7-Dimethyl-harnsäureglykols und Verseifung der Acetylierungsprodukte.

Diacetyl-3-7-dimethyl-harnsäureglykol (3-7-Dimethyl-4-5-diacetoxy-dihydroharnsäure). 2 g 3-7-Dimethyl-harnsäureglykol[21]) wurden mit 20 ccm Essigsäureanhydrid $^1/_2$ Stde. zum Sieden erhitzt. Dann wurde bei

[20]) H. Biltz und F. Max, B. **53**, 2341 [1920].
[21]) H. Biltz und P. Damm, B. **46**, 3666 [1913].

Unterdruck auf dem Wasserbade eingedampft, und der braune, zähflüssige Rückstand in 15 ccm siedendem Essigester gelöst. Beim Abkühlen schieden sich reichlich Kristalle aus, die aus Essigester umkristallisiert und mit Äther gewaschen wurden. Ausbeute: 1.6 g (ber. 2.5 g). Der Stoff schmilzt bei 166° (k. Th.) ohne Zers. Er löst sich leicht in Essigester, Alkohol, Methylalkohol; ist löslich in Wasser und anderen org. Lösungsmitteln; unlöslich allein in Äther. Kristallform: Blättchen mit rhombischem Umrisse. Der Stoff läßt sich mit Diazomethan nicht methylieren.

0.1024 g Sbst.: 0.1583 g CO_2, 0.047 g H_2O. — 0.0994 g Sbst.: 15.7 ccm N (20°, 752 mm, 50% KOH).

$C_{11}H_{14}O_7N_4$. Ber. C 42.0, H 4.45, N 17.8. Gef. C 42.17, H 5.1, N 18.1.

Zu diesem Produkte führen Acetylierungen des Glykols bis zu einer Dauer von 2 Stunden. Doch sinkt die Ausbeute mit der Länge der Zeit.

Verseifung des Diacetyl-3-7-dimethyl-harnsäureglykols.

1. 1 g des Acetylierungsproduktes löste sich in 5 ccm konz. wäßrigem Ammoniak, wobei die Lösung sich erwärmte. Nachdem sie im Vakuumexsiccator über H_2SO_4 eingedunstet war, kamen beim Verreiben mit 2 ccm Wasser aus der gelben Schmiere Kristalle, die sich, nachdem sie aus gew. Alkohol umkristallisiert worden waren, bei 203° (k. Th.) zersetzten und 3-7-Dimethyl-harnsäureglykol waren. Der Mischschmelzpunkt lag ebenso; auch die Kristallform war gleich: sechsseitige Blättchen.

2. 1 g Diacetyl-3-7-dimethyl-harnsäureglykol wurde in 15 ccm ammoniakalischem Äthylalkohol unter Erwärmen gelöst, und die Lösung 5 Minuten zum Sieden erhitzt. Beim Stehenlassen über Nacht fielen 0.7 g eines Stoffes aus, der in 10 ccm Wasser unter Erwärmen gelöst und mit 8 ccm verd. Salzsäure ausgefällt wurde. Beim Abkühlen wurden 0.5 g desselben Stoffes erhalten, dessen Kristallform zwar dem Glykol ähnelte, dessen Schmp. aber bei 223° (k. Th.) lag. Beim Umkristallisieren aus Alkohol stieg er auf 225° (k. Th.). Der Stoff war identisch mit dem 3-7-Dimethyl-harnsäureglykol-monoäthyläther, dessen Schmp. bei 229° (k. Th.) liegt. Mischschmelzpunkt 226°. Die Stickstoffbestimmung bewies die Richtigkeit der Vermutung, daß der ammoniakalische Alkohol die Acetyle nicht nur verseift, sondern eine OH-Gruppe gleichzeitig verätherte hatte.

0.1055 g Sbst.: 19.95 ccm N (17°, 741 mm, 23% KOH).

$C_9H_{14}O_5N_4$. Ber. N 21.7. Gef. N 21.6.

3. Demnach mußte bei gleicher Verseifung mit ammoniakalischem Methylalkohol der Methylhalbäther entstehen. Als 1 g Diacetyl-3-7-dimethyl-harnsäureglykol mit 15 ccm ammoniakalischem Methylalkohol 5 Min. gekocht wurde, fielen beim Abkühlen tatsächlich 0.5 g 3-7-Dimethyl-harnsäureglykol-methylhalbäther, die aus salzsäurehaltigem Wasser umkristallisiert wurden und dann bei 230° sinterten und bei 240° (k. Th.) allmählich niederschmolzen. Der Mischschmelzpunkt mit reinem Methylhalbäther (Schmp. 247° [k. Th.]) lag bei 245°.

Die Beobachtung, daß die Halbäther des 3-7-Dimethyl-harnsäureglykols gegen alkoholische Ammoniak-Lösung beständig sind[22]), ist durch neue Versuche bestätigt.

---

[22]) H. Biltz und P. Damm, A. **406**, 46 [1914].

Abbau des 3-7-Dimethyl-harnsäureglykols bei 4-stündiger und längerer Acetylierung.

2 g 3-7-Dimethyl-harnsäureglykol wurden in 40 ccm Essigsäureanhydrid 4 Stunden gekocht. Nach der üblichen Weiterverarbeitung kam aus Essigester kein Diacetyl-3-7-dimethyl-harnsäureglykol, sondern 0.6 g eines neuen Stoffes vom Schmp. 150–152° (k. Th.). Kristallform: rechtwinklig abgeschnittene Prismen. Dieser Stoff ist als 1-Methyl-3-7-diacetyl-5-acetoxy-hydantoylamid aufzufassen. Die 2. Kohlenwasserstoffbestimmung stammt von einem 8 Stdn. acetylierten Glykole.

0.1004 g Sbst.: 0.1633 g CO_2, 0.0419 g H_2O. — 0.1060 g Sbst.: 0.1731 g CO_2, 0.0472 g H_2O. — 0.0993 g Sbst.: 12.6 ccm N (17°, 742 mm, 23% KOH). — 0.1011 g Sbst.: 12.4 ccm N (17°, 769 mm, 23% KOH).

$C_{11}H_{13}O_7N_3$. Ber. C 44.17, H 4.35, N 14.06.
Gef. „ 44.36, 44.5, „ 4.7, 4.9, „ 14.3, 14.3.

3-7-Dimethyl-4-acetoxy-5-methoxy-4-5-dihydroharnsäure.

1 g 3-7-Dimethyl-harnsäureglykol-methylhalbäther[23]) wurde 15 Min. in 15 ccm Essigsäureanhydrid gekocht. Die Lösung wurde zur Hälfte eingedampft, dann mit Eiswasser gekühlt und mit 10 ccm absol. Äther unter Umrühren versetzt. Dabei fielen 0.6 g Monoacetyl-3-7-dimethyl-harnsäureglykol-methylhalbäther vom Schmp. 178°. Nach Kristallisation aus Alkohol schmolz er bei 180° (k. Th.) ohne Zersetzung. Löslich in Alkohol, Methylalkohol, Essigester; unlöslich in Äther.

0.1000 g Sbst.: 0.1527 g CO_2, 0.0447 g H_2O. — 0.0993 g Sbst.: 17.35 ccm N (23°, 751 mm, 23% KOH).

$C_{10}H_{14}O_6N_4$. Ber. C 41.9, H 4.9, N 19.58. Gef. C 41.6, H 5.0, N 19.4.

1-Methyl-5-methoxy-3-7-diacetyl-hydantoylamid.

2 g 3-7-Dimethyl-harnsäureglykol-methylhalbäther wurden in 40 ccm Essigsäureanhydrid 8 Stdn. gekocht; die Lösung wurde eingeengt, gekühlt und mit der zum Ausfällen nötigen Menge Äther versetzt. Man kann auch das Essigsäureanhydrid ganz abdestillieren und den Rückstand in absol. Alkohol aufnehmen. Man erhält durchschnittlich 1.5 g 1-Methyl-5-methoxy-3-7-diacetyl-hydantoylamid vom Schmp. 120° (k. Th.); bei der Umkristallisation aus Alkohol steigt der Schmp. auf 126° (k. Th.). Kristallform: farblose, langgestreckte, feine Prismen mit schrägen, einander parallelen Endflächen. Leicht löslich in Alkohol, Essigester, Essigsäureanhydrid, Chloroform, Wasser; sehr schwer löslich in Tetrachlorkohlenstoff; kaum löslich in Äther.

0.1011 g Sbst.: 0.1647 g CO_2 0.0580 g H_2O. — 0.0998 g Sbst.: 0.1615 g CO_2, 0.0537 g H_2O. — 0.1002 g Sbst.: 13.66 ccm N (19°, 759 mm, 23% KOH). — 0.1066 g Sbst.: 14.45 ccm N (17.5°, 752 mm, 23% KOH).

$C_{10}H_{13}O_6N_3$. Ber. C 44.28, H 4.8, N 15.5.
Gef. „ 44.4, 44.1, „ 6.4, 6.0, „ 15.6, 15.5.

Verseifung zu 1-Methyl-5-methoxy-hydantoylamid. 0.5 g 1-Methyl-5-methoxy-3-7-diacetyl-hydantoylamid wurden mit 5 ccm ammoniakalischem Alkohol übergossen, wobei unter Wärmeabgabe Auflösung stattfand. Nach Abdampfen der Flüssigkeit auf dem Wasserbade

[23]) H. Biltz und P. Damm, A. **406**, 50, 51 [1914].

hinterblieb eine zähe Masse, die mit 2 ccm absol. Alkohol verrieben zu einem Kristallbrei erstarrte. Es wurden 0.2 g 1-Methyl-5-methoxy-hydantoylamid[24]) vom Schmp. 225° (k. Th.) erhalten. Mischschmelzpunkt: 227° (k. Th.). Kristallform: rhombische Blättchen.

0.1019 g Sbst.: 20.1 ccm N (15.5°, 742.8 mm, 23% KOH).

$C_6H_9O_4N_3$. Ber. N 22.5. Gef. N 22.46.

1-Methyl-5-äthoxy-3-7-diacetyl-hydantoylamid.

6 g 3-7-Dimethyl-harnsäureglykol-äthylhalbäther wurden in 100 ccm Essigsäureanhydrid 8 Stdn. im Kochen gehalten. Nachdem das Essigsäureanhydrid in üblicher Weise entfernt worden war, wurde die Schmiere in heißem absol. Alkohol gelöst. Beim Abkühlen kristallisierten 3.2 g 1-Methyl-5-äthoxy-3-7-diacetyl-hydantoylamid aus, das bei 151° (k. Th.) ohne wesentliche Zersetzung schmilzt. Die Löslichkeiten gleichen denen der eben beschriebenen Methoxy-Verbindung. Kristallform: Rhomboeder oder sechsseitig umrissene Blättchen, oft sehr flächenreiche Kristalle.

0.1098 g Sbst.: 14.55 ccm N (17°, 745 mm, 23% KOH).

$C_{11}H_{15}O_6N_3$. Ber. N 14.79. Gef. N 15.0.

Verseifung zum 1-Methyl-5-äthoxy-hydantoylamid. 0.5 g wurden mit 5 ccm ammoniakalischem Alkohol auf siedendem Wasserbade abgeraucht. Die zurückbleibende Masse wurde auf Zusatz einiger Tropfen absol. Alkohols fest. Man erhielt 0.2 g 1-Methyl-5-äthoxy-hydantoylamid, das allerdings trotz Umkristallisieren aus Alkohol den Schmp. 185° zeigte, während man sonst meist 206° (k. Th.) findet. Jedoch ist diese Differenz auch schon früher beobachtet worden[25]).

Versuch mit 1.9-Dimethyl-*spiro*-5.5-dihydantoin.

Acetylierung von 1-9-Dimethyl-*spiro*-5-5-dihydantoin zur Monoacetyl-Verbindung.

1 g 1-9-Dimethyl-*spiro*-5-5-dihydantoin[26]), dessen Darstellung vereinfacht werden konnte, wurde 2 Stdn. mit 40 ccm Essigsäureanhydrid gekocht. Die nach Entfernung des Acetylierungsmittels erhaltene Schmiere wurde in heißem Essigester gelöst. Beim Erkalten kristallisierte 1 g eines Stoffes aus, der sich, im Gegensatze zu dem Acetylierungsprodukte des 3-7-Dimethyl-*spiro*-5-5-dihydantoins[27]), als Monoacetyl-Produkt erwies. Daß jenes wirklich ein Diacetyl-Produkt ist, wurde nachgeprüft und bestätigt. Das 1-9-Dimethyl-3-acetyl-*spiro*-5-5-dihydantoin schmilzt bei 176° (k. Th.) ohne Zersetzung. Es ist leicht löslich in Wasser, Alkohol, Essigester; schwer löslich in Essigsäureanhydrid; unlöslich in Äther und Benzol.

0.1000 g Sbst.: 1559 g CO_2. — 0.0720 g Sbst.: 0.0285 g H_2O. — 0.0765 g Sbst.: 14.45 ccm N (17°, 755 mm, 50% KOH).

$C_9H_{10}O_5N_4$. Ber. C 42.5, H 4.0, N 22.1. Gef. C 42.5, H 4.4, N 22.0.

[24]) H. Biltz und P. Damm, A. **406**, 96 [1914].
[25]) H. Biltz und P. Damm, A. **406**, 91 [1914].
[26]) H. Biltz und M. Bergius, A. **413**, 84 [1916].
[27]) H. Biltz und W. Klemm, A. **448**, 153 [1926].

Zur Kenntnis des Isoapokaffeins.

Darstellung von 3-7-Dimethyl-harnsäureglykol.

Bei der Oxydation von Theobromin mit Kaliumchlorat und Salzsäure zu Methyl-alloxan[28]) setzt sich rund 10% der angewandten Menge zu Glykol um. Durch schnelle Oxydation kann man die Ausbeute auf 30% erhöhen. 30 g Theobromin werden mit 40 g konz. Salzsäure und 50 g Wasser gemischt. Zu dieser Mischung werden in kleinen Portionen möglichst schnell 15 g Kaliumchlorat unter Umschütteln eingetragen. Dabei hält man die Temperatur zwischen 50 und 60°, wozu zuerst erwärmt, zuletzt gekühlt werden muß. Vier Portionen werden nebeneinander in 30 Minuten verarbeitet, die entstandenen gelben Lösungen zusammengegossen und gekühlt. Während einiger Stunden wird zur Entfernung des Chlors Luft durchgesaugt. Die sich dabei ausscheidenden 30 g 3-7-Dimethyl-harnsäureglykol müssen spätestens am nächsten Tage abfiltriert werden, da sie sonst durch Isoapokaffein, das dann auszufallen beginnt, verunreinigt werden.

Darstellung von Isoapokaffein.

Zur Darstellung von Isoapokaffein verfährt man nach derselben Vorschrift[28]) mit dem Unterschiede, daß man das Kaliumchlorat im Verlaufe von wenigstens 2 Stdn. möglichst langsam zusetzt. Man filtriert das entstandene Glykol spätestens nach einem Tage ab und läßt das Filtrat stehen. Nach einigen Tagen haben sich etwa 20 g Isoapokaffein aus 120 g Theobromin gebildet. Zersp. 165° (k. Th.) unter Aufschäumen. Kristallform: lanzett- oder walzenförmige Blättchen, meist zu Drusen sternförmig verwachsen. Es läßt sich mit Diazomethan glatt zu Allokaffein methylieren.

Abspaltung von Kohlensäure aus den Kaffoliden durch kochendes Wasser.

Die beim Kochen mit Wasser abgespaltene Kohlensäure wurde im Kaliapparat gewogen. Dabei zeigte es sich, daß Isoapokaffein zum Unterschiede von den anderen Dimethyl-kaffoliden und dem Allokaffein 2 Mol CO_2 abspaltet.

I. Isoapokaffein: 0.9963 g Sbst. gaben nach 2 Stdn. 0.325 g CO, nach 6 Stdn. 0.365 g CO.

Ber. für 2 Mol. 0.412 g CO_2.

1.0002 g Sbst. gaben nach 4 Stdn. 0.325 g CO_2, nach 8 Stdn. 0.369 g CO_2.

Ber. für 2 Mol. 0.413 g CO_2.

II. Apokaffein: 0.9950 g Sbst. gaben nach 5 Stdn. 0.208 g CO_2.

Ber. für 1 Mol. 0.206 g CO_2.

III. 1.3-Dimethyl-kaffolid: 1.0009 g Sbst. gaben nach 6 Stdn. 0.206 g CO_2.

Ber. für 1 Mol. 0.206 g CO_2.

IV. Allokaffein: 0.3997 g Sbst. gaben nach 2 Stdn. 0.081 g CO_2, nach 4 Stdn. 0.082 g CO_2.

Ber. für 1 Mol. 0.077 g CO_2.

3-Methyl-5-methylamino-hydantoyl-methylamid.

1 g Isoapokaffein wird mit 2 ccm alkoholischer Methylamin-Lösung übergossen. Unter starker Erwärmung und heftiger Kohlensäure-entwicklung geht alles in Lösung. Beim Abkühlen kristallisieren 0.9 g 3-Methyl-5-methylamino-hydantoyl-methylamid vom Schmp. 187° (k. Th.) aus. Die Kristale sind Prismen oder Blättchen mit schräger oder dachförmiger

[28]) H. Biltz und P. Damm, B. **46**, 3666 [1913].

Endigung. Sie lassen sich gut aus entwässertem Alkohol umkristallisieren. Aus Wasser wurden besonders gut ausgebildete Kristalle erhalten, die sich kristallographisch-optisch untersuchen ließen. Der Stoff ist leicht löslich in Wasser; weniger in Alkohol, Essigester, Benzol; unlöslich in Äther.

0.1025 g Sbst.: 0.1591 g CO_2, 0.0614 g H_2O. — 0.1036 g Sbst.: 0.1610 g CO_2, 0.0615 g H_2O. — 0.1001 g Sbst.: 24.3 ccm N (16°, 757.5 mm, 23% KOH).
$C_7H_{12}O_3N_4$. Ber. C 42.0, H 5.5, N 28.0. Gef. C 42.3, 42.4, H 6.7, 6.6, N 28.1.

3-Methyl-5-äthylamino-hydantoyl-methylamid.

1 g Isoapokaffein wurde mit 2 ccm alkoholischer Äthylamin-Lösung übergossen. Dabei entstanden 0.5 g 3-Methyl-5-äthylamino-hydantoyl-methylamid unter Erwärmung und Kohlensäure-entwicklung. Nach Kristallisation aus wasserfreiem Alkohol, hat es denselben Schmelzpunkt wie die Methyl-Verbindung, nämlich 187° (k. Th.). Der Mischschmelzpunkt liegt 20° tiefer. Auch in allen übrigen Eigenschaften gleicht er der entsprechenden Methyl-Verbindung.

0.1012 g Sbst.: 23.15 ccm N (16°, 752 mm, 23% KOH).
$C_8H_{14}O_3N_4$. Ber. N 26.2. Gef. N 26.3.

1-Acetyl-isoapokaffein.

2 g Isoapokaffein wurden mit 40 ccm Essigsäureanhydrid 1 Stde. gekocht. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand aus absol. Alkohol umkristallisiert. Ausbeute: 2 g eines Stoffes, der bei 104° schmolz. Aus Methylalkohol kamen schließlich Prismen mit schräger oder domatischer Endigung vom Schmp. 115° (k. Th.). 1-Acetyl-isoapokaffein ist leicht löslich in Benzol, Essigester, Chloroform, Alkohol, Wasser, Methylalkohol, Äther; kaum löslich in Ligroin.

0.1238 g Sbst.: 0.1925 g CO_2, 0.0543 g H_2O. — 0.1009 g Sbst.: 14.8 ccm N (19°, 756 mm, 23% KOH).
$C_9H_9O_6N_3$. Ber. C 42.4, H 3.5, N 16.5. Gef. C 42.4, H 4.9, N 16.7.

Verseifung: 1. mit Wasser. Wird die Acetyl-Verbindung mit Wasser mehrmals auf dem Wasserbade abgeraucht, so erhält man schließlich schöne Kristalle vom Isoapokaffein vom Schmp. 167° (k. Th.). 2. mit alkoholischem Ammoniak. 0.5 g 1-Acetyl-isoapokaffein wurden mit 2 ccm alkoholischer Ammoniak-Lösung übergossen, wobei unter Erwärmung teilweise Lösung eintrat. Beim Abkühlen kristallisierten 0.28 g Isoapokaffein (Schmp. 168° [k. Th.], Mischschmelzpunkt ebenso) aus.

3-Methyl-5-amino-hydantoyl-methylamid und 3-Methyl-5-amino-hydantoylamid aus 1-Acetyl-isoapokaffein.

Beim Übergießen von 2 g 1-Acetyl-isoapokaffein mit 4 ccm konz. wäßriger Ammoniak-Lösung tritt unter Erwärmung und Kohlendioxydentwicklung Lösung ein. Nun wird im Vakuum über H_2SO_4 eingedunstet, und der syrupöse Rückstand mehrfach mit einigen Tropfen entwässertem Alkohol und mit Äther verrieben. Schließlich werden die im Verlaufe einer Woche gebildeten Kristalle auf Ton gespült und getrocknet. Das so erhaltene Gemisch beider Stoffe (Ausbeute 0.9 g) wird durch Umkristallisation aus Methylalkohol getrennt. Beim Abkühlen kristallisieren zuerst 0.3 g reines 3-Methyl-5-amino-hydantoylamid vom Zersp. 186° (k. Th.) aus. Es ist leicht löslich in Wasser und Eisessig, löslich in Alkohol, schwerlöslich in

Methylalkohol und Essigester; kaum löslich in Äther, Benzol, Aceton, Ligroin, Chloroform. Die Kristalle sind walzenförmig.

0.1011 g Sbst.: 0.1302 g CO_2, 0.0495 g H_2O. — 0.0944 g Sbst.: 26.8 ccm N (17°, 752 mm, 23% KOH). — 0.1068 g Sbst.: 30.8 ccm N (18.5°, 751.5 mm, 23% KOH).
$C_5H_8O_3N_4$. Ber. C 34.9, H 4.7, N 32.6. Gef. C 35.0, H 5.5, N 32.6, 32.7.

Aus dem methylalkoholischen Filtrate konnten allmählich unter fast völligem Eindunsten des Lösungsmittels 0.6 g 3-Methyl-5-amino-hydantoyl-methylamid vom Schmp. 147° (k. Th.) gewonnen werden. Kristallform: schmale, langgestreckte Prismen mit domatischer Endigung oder walzenförmig. Der Stoff ist sehr leicht löslich in Methylalkohol und Wasser; leicht löslich in Alkohol; löslich in Essigester; schwer in Benzol, Aceton, Chloroform; kaum löslich in Äther.

0.0991 g Sbst.: 0.1407 g CO_2, 0.0538 g H_2O. — 0.0910 g Sbst.: 23.9 ccm N (18°, 762 mm, 23% KOH).
$C_6H_{10}O_3N_4$. Ber. C 38.7, H 5.4, N 30.1. Gef. C 38.7, H 6.0, N 30.2.

3-Acetyl-apokaffein.

2 g Apokaffein (Schmp. 147° [k. Th.]) wurden $^1/_2$ Stde. mit 40 ccm Essigsäureanhydrid im Kochen gehalten, und dann das Acetylierungsmittel wie üblich entfernt. Die zurückbleibende Schmiere wurde in 20 ccm siedendem Essigester aufgenommen; beim Abkühlen kristallisierten 1.9 g 3-Acetyl-apokaffein, das nach Umkristallisieren aus Essigester bei 122° (k. Th.) schmilzt. Wird aus 96-proz. Alkohol umkristallisiert, dann sinkt der Schmelzpunkt sofort auf 116°. Die Stickstoffbestimmung II zeigt, daß schon Verseifung begonnen hat. Für I wurde aus Essigsäureanhydrid umkristallisiert. Schmp. 123° (k. Th.). Der Stoff ist ziemlich leicht löslich in Wasser (Verseifung!), Eisessig und Chloroform; gut löslich in Alkohol (Verseifung!), Essigester, Benzol; schwer löslich in Methylalkohol; kaum löslich in Äther und Ligroin. Er kristallisiert in Prismen mit schrägen, parallelen Endflächen.

I. 0.1026 g Sbst.: 15.25 ccm N (18°, 747 mm, 23% KOH). — II. 0.1151 g Sbst.: 17.5 ccm N (18.5°, 745 mm, 23% KOH).
$C_9H_9O_6N_3$. Ber. N 16.5. Gef. N 16.8 (I), 17.1 (II).

Verseifung: 0.5 g 3-Acetyl-apokaffein wurden 10 Minuten mit Alkohol gekocht. Es kristallisierten beim Abkühlen spitze Nadeln von nicht ganz reinem Apokaffein vom Schmp. 140° (k. Th.) aus.

7-Acetyl-1-3-dimethyl-kaffolid.

2 g 1-3-Dimethylkaffolid wurden in 40 ccm Essigsäureanhydrid 30 Min. gekocht. Nach Aufarbeiten wurde der Rückstand in wenig Essigester aufgenommen. Beim Abkühlen kristallisierten 1.5 g 7-Acetyl-1-3-dimethyl-kaffolid vom Schmp. 98° (k. Th.) aus. Reinigung durch Umkristallisation aus Essigester bewirkt, daß der Schmelzpunkt auf 104° (k. Th.) steigt. Der Stoff ist leicht löslich in Wasser (Verseifung!), Alkohol, Methylalkohol, Essigester, Chloroform, Benzol, Aceton, Eisessig, Essigsäureanhydrid; kaum löslich in Äther und Ligroin. Die Kristalle sind feine, schmale Prismen mit schräger Endigung.

0.1015 g Sbst.: 14.75 ccm N (17.5°, 760 mm, 23% KOH).
$C_9H_9O_6N_3$. Ber. N 16.5. Gef. N 16.8.

Verseifung: Kochen mit Alkohol veränderte nicht. Wurden aber 0.5 g 7-Acetyl-1-3-dimethyl-kaffolid in etwas Wasser 5 Min. gekocht, dann kristallisierte quantitativ 1-3-Dimethyl-kaffolid vom Schmp. 164° (k. Th.) aus.

Salzsaures Salz des 3-Methyl-5-methylamino-hydantoyl-methyl-amids.

In ein Gemisch von 0.5 g des Stoffes und 10 ccm wasserfreiem Alkohol wurde Chlorwasserstoff in lebhaftem Strome eingeleitet. Bei der dabei erfolgenden Erwärmung trat völlige Lösung ein. Kaum waren die letzten Kristalle verschwunden, begann neue Kristallabscheidung. Als die Lösung mit Salzsäure gesättigt war, wurde gekühlt, die Kristalle schnell abfiltriert und in den Exsiccator gebracht. Ausbeute: 0.5 g salzsaures 3-Methyl-5-methylamino-hydantoyl-methylamid. Solange es nicht von der anhaftenden salzsauer-alkoholischen Lösung befreit ist, ist es sehr hygroskopisch. Deshalb bringt man die Kristalle aus dem Exsiccator schnell in etwas wasserfreien Alkohol und verreibt mit diesem gut. Jetzt können sie gefahrlos abfiltriert und mit Alkohol und Äther gewaschen werden und sind analysenrein. Sie durch Umkristallisation zu reinigen gelingt nicht, da die Salzsäure sofort abgespalten wird. Sie sind löslich in Alkohol, Methylalkohol; in Wasser unter Zersetzung; kaum löslich in Essigester, Äther, Chloroform, Benzol, Ligroin. Prismen mit domatischer Endigung, oft sargdeckelförmig ausgebildet; Schmp. 208° (k. Th.).

0.1002 g Sbst.: 0.0610 g AgCl. — $C_7H_{13}O_3N_4Cl$. Ber. Cl 15.0. Gef. Cl 15.06.

Acetylierung des 3-Methyl-5-methylamino-hydantoyl-methyl-amids.

2 g 3-Methyl-5-methylamino-hydantoyl-methylamid wurden mit 40 ccm Essigsäureanhydrid $^1/_2$ Stde. gekocht. Nach Eindampfen bei Unterdruck wurde der feste Rückstand mit Essigester gewaschen. Es wurden 1.5 g vom Schmp. 195° (k. Th.) erhalten. Aus absol. Alkohol kamen schöne, vierseitige Doppelpyramiden. Der Stoff ist leicht löslich in Wasser, Alkohol, Methylalkohol; schwerer in Essigester; kaum in Äther.

0.1039 g Sbst.: 0.1695 g CO_2, 0.0443 g H_2O. — 0.1149 g Sbst.: 0.1882 g CO_2, 0.0399 g H_2O. — 0.1122 g Sbst.: 15.5 ccm N (19°, 744 mm, 23% KOH).

$C_{10}H_{13}O_6N_3$. Ber. C 44.3, H 4.8, N 15.5. Gef. C 44.5, 44.7, H 4.7, 3.9, N 15.5.

Der Analyse nach kann der Stoff eine Diacetyl-isoapokaffursäure sein. Eine Acetylierung von Isoapokaffursäure selbst führte nur zu Schmieren, so daß der Beweis dafür noch nicht erbracht ist.

3-6-8-Trimethyl-allantoin-5-carbonsäure-methylamid.

1. Durch Kondensation von symm. Dimethylharnstoff mit 3-Methyl-5-methylamino-hydantoyl-methylamid.

1 g 3-Methyl-5-methylamino-hydantoyl-methylamid und 0.5 g symm. Dimethylharnstoff werden bei etwa 150° im Paraffinbade zusammengeschmolzen; durch die klare Schmelze leitet man während 5 Min. Chlorwasserstoff. Dabei erstarrt die flüssige Masse glasig. Aus 5 ccm Wasser wird umkristallisiert, und so 0.5 g Rohprodukt erhalten. Erneutes Umkristallisieren aus Wasser liefert zunächst 0.1 g Tetramethyl-*spiro*-5-5-dihydantoin vom Schmp. 225° (k. Th.). Eine Analyse des nicht ganz reinen Stoffes ergab:

0.0737 g Sbst.: 15.4 ccm N (17°, 753 mm, 23% KOH).

$C_9H_{12}O_4N_4$. Ber. N 23.35. Gef. N 23.9.

Das Filtrat wurde weiter eingeengt. Es konnten jetzt 0.4 g eines Stoffes vom Zersp. 217° erhalten werden. Prismen, die rechtwinklig abgestumpft sind. Der Zersetzungspunkt des aus Alkohol gereinigten Stoffes liegt bei 220° (k. Th.). Der Stoff ist leicht löslich in Wasser; löslich in Alkohol, Methylalkohol, Essigester; unlöslich in Äther. Auf Grund der Analyse, seiner Bildung und Umsetzungen läßt er sich als 3-6-8-Trimethyl-allantoin-5-carbonsäure-methylamid auffassen.

0.1018 g Sbst.: 0.1587 g CO_2, 0.0652 g H_2O. — 0.0988 g Sbst.: 24.0 ccm N (18°, 741 mm, 23% KOH). — 0.1003 g Sbst.: 23.83 ccm N (19°, 766 mm, 23% KOH).
$C_9H_{15}O_4N_5$. Ber. C 42.0, H 5.84, N 27.2. Gef. C 42.5, H 7.0, N 27.2, 27.4.

2. Durch Vereinigung von symm. Dimethylharnstoff mit Isoapokaffein.

Eine bessere und bequemere Ausbeute ergibt folgender Weg: Ein Gemisch von 1 g Isoapokaffein und 0.5 g Dimethylharnstoff werden im Paraffinbade allmählich erhitzt. Bei 130° schmilzt die Masse zusammen, und Kohlensäure entweicht. Eine stärkere Gasentwicklung erfolgt bei 150°; die Flüssigkeit wird immer zäher, bis plötzlich alles erstarrt. Nach dem Abkühlen nimmt man die Schmelze mit etwa 3 ccm heißem Wasser auf. Es kristallisieren 0.65 g 3-6-8-Trimethyl-allantoin-5-carbonsäure-methylamid vom Zersp. 217° (k. Th.) aus. Die zweite Stickstoffbestimmung stammt von einem solchen, aus Alkohol gereinigten Präparate (Zersp. 220°).

3. Durch Kondensation von 3-Methyl-5-methylamino-hydantoyl-methylamid mit Methylisocyanat.

1 g des Ausgangstoffes wurde mit etwa 2 g Methylisocyanat eingeschmolzen. Nach 4-tägigem Stehen war die Flüssigkeit verschwunden. Die feste Kristallmasse wurde mit Äther gut gewaschen. Es waren 1.1 g 3-6-8-Trimethyl-allantoin-5-carbonsäure-methylamid entstanden, das, nachdem es aus Alkohol umkristallisiert worden war, sich bei 220° (k. Th.) zersetzte.

3-6-Dimethyl-8-phenyl-allantoin-5-carbonsäure-methylamid.

In gleicher Weise wurden 1 g 3-Methyl-5-methylamino-hydantoyl-methylamid mit 2 g Phenylisocyanat umgesetzt. Der entstandene Kristallbrei wurde aus Alkohol umkristallisiert. Es wurden 1.5 g 3-6-Dimethyl-8-phenyl-allantoin-5-carbonsäure-methylamid erhalten, das sich bei 200° (k. Th.) unter Aufschäumen zersetzt. Kristallform: langgestreckte Prismen, die gerade abgeschnitten sind. Der Stoff ist löslich in Wasser, Alkohol, Methylalkohol; schwer löslich in Essigester; kaum löslich in Äther, Benzol, Chloroform, Ligroin.

0.1017 g Sbst.: 19.65 ccm N (18°, 750 mm, 23% KOH).
$C_{14}H_{17}O_4N_5$. Ber. N 21.96. Gef. N 21.95.

Aus dem Filtrate waren noch 0.1 g Diphenylharnstoff, feine Nädelchen vom Schmp. 232°, zu gewinnen.

1-3-7-Trimethyl-*spiro*-5-5-dihydantoin.

0.5 g 3-6-8-Trimethyl-allantoin-5-carbonsäure-methylamid wurden mit je 4 ccm konz. Salzsäure dreimal auf dem Wasserbade abgeraucht. Die Schmiere wurde beim Verreiben mit 2 ccm Wasser fest. Es waren 0.3 g 1-3-7-

Trimethyl-*spiro*-5-5-dihydantoin entstanden, dessen Schmelzpunk bei 183° (k. Th.) liegt, wenn man aus absol. Alkohol umkristallisiert hat. Sechsseitige Blättchen, oft auch sehr flächenreiche Kristalle. Der Stoff löste sich leicht in Wasser, Methylalkohol, Eisessig; etwas schwerer in Alkohol, Essigester und Chloroform; kaum in Äther, Benzol, Ligroin. Er ließ sich mit Diazomethan glatt zu Tetramethyl-*spiro*-5-5-dihydantoin methylieren.

0.1044 g Sbst.: 0.1629 g CO_2, 0.0432 g H_2O. — 0.0914 g Sbst.: 20.5 ccm N (19°, 740.5 mm, 23% KOH).

$C_8H_{10}O_4N_4$. Ber. C 42.5, H 4.4, N 24.8. Gef. C 42.55, H 4.6, N 25.0.

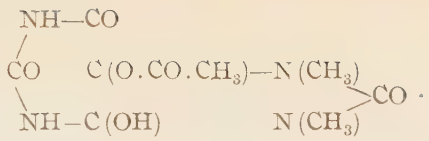
Kondensation von Isoapokaffein mit Harnstoff.

1 g Isoapokaffein wurde mit 0.3 g Harnstoff bei 130° verschmolzen. Langsam wurde die Temperatur auf 160—170° gesteigert und etwa 45 Minuten gehalten. Erst wird dabei Kohlensäure, dann Ammoniak abgespalten; und schließlich wird die tiefbraune Schmelze fest. Aus 5 ccm Wasser wird umkristallisiert. So erhält man 0.6 g 3-7-Dimethyl-spiro-5-5-dihydantoin vom Schmp. 298° (k. Th.). Mischschmelzpunkt ebenso. Aus 0.1 g wurden durch Methylierung mit Diazomethan 0.1 g Tetramethyl-*spiro*-5-5-dihydantoin erhalten.

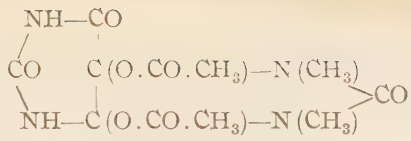
0.0999 g Sbst.: 23.5 ccm N (18°, 743 mm, 23% KOH).

$C_7H_8O_4N_4$. Ber. N 26.4. Gef. N 26.47.

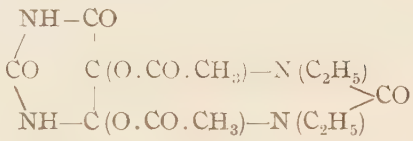
Formel-Tabelle.



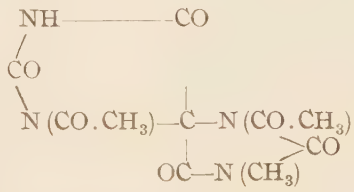
I.



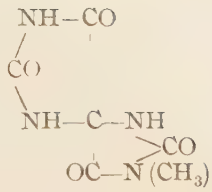
II.



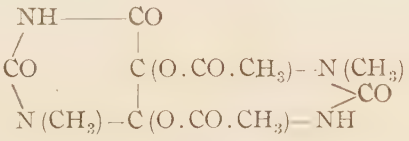
III.



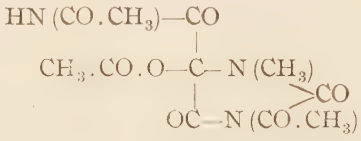
IV.



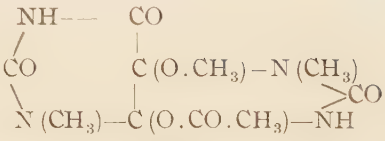
V.



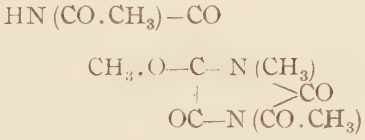
VI.



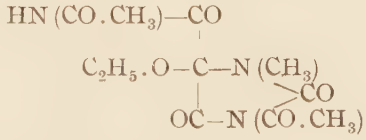
VII.



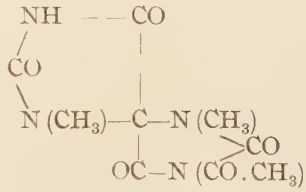
VIII.



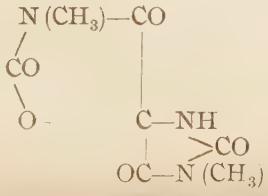
IX.



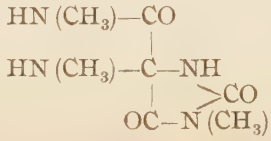
X.



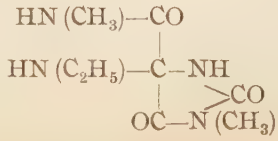
XI.



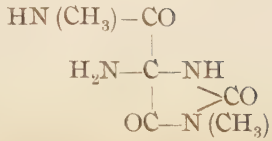
XII.



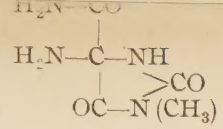
XIII.



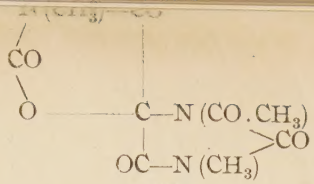
XIV.



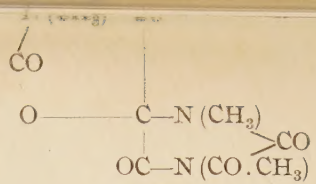
XV.



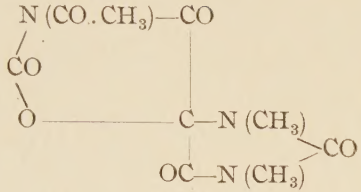
XVI.



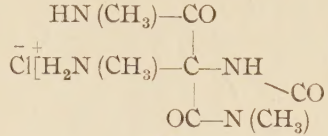
XVII.



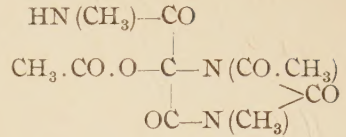
XVIII.



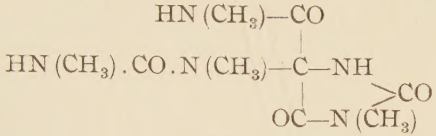
XIX.



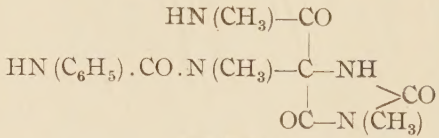
XX.



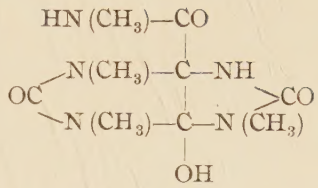
XXI.



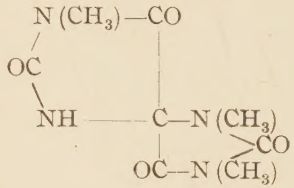
XXII.



XXIII.



XXIV.



XXV.

Lebenslauf.

Ich, Lotte Loewe, evangelischen Bekenntnisses, bin geboren am 7. November 1900 zu Breslau als Tochter des verstorbenen Sanitätsrats Dr. med. Eugen Loewe und seiner Gemahlin Helene, geb. Druey. Von 1907 bis 1916 besuchte ich das Lyceum von Frl. v. Zawadzky, das ich mit dem Reifezeugnisse verließ, bereitete mich dann auf das Abiturienten-Examen vor, das ich Ostern 1919 an der Viktoria-Schule in Breslau als Externe bestand. Seit S. S. 1919 studiere ich an der Schles. Friedrich Wilhelms-Universität zu Breslau Naturwissenschaften und Chemie, bestand das erste Verbandsexamen im Mai 1923, das zweite Verbandsexamen im Februar 1924. Von Mai 1924 bis März 1927 beschäftigte ich mich mit vorliegender Arbeit unter Leitung von Herrn Prof. Dr. H. Biltz. Seit dem 1. April 1927 bin ich am chemischen Institute der Universität als Vorlesungsassistentin tätig.

Buchdruckerei A. W. Schade, Berlin N 39, Schulzendorfer Str. 26.